

(18) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1  
Patentgesetz der DDR  
vom 27.10.1983

In Übereinstimmung mit den entsprechenden  
Festlegungen im Einigungsvertrag

# PATENTSCHRIFT

(11) DD 294 174 A5

5(51) A 61 K 9/08  
A 61 K 47/30

BEST AVAILABLE COPY

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD A 61 K / 340 386 3

(22) 04.05.90

(44) 26.09.91

(71) siehe (72)

(72) Kelpert, Sigrid, Dr. sc. nat.; Pergande, Gabriela, Dr. rer. nat.; Siebenbrodt, Ingo, Dipl.-Pharmazeut, DE

(73) siehe (72)

(74) Dr. Bourcevet, Hartmut, Talstraße 2A, O - 1100 Berlin, DE

(54) Ophthalmika mit Retardwirkung und ein neues Verfahren zu ihrer Herstellung

(55) pharmazeutisches Verfahren; Ophthalmika; Acrylsäure-Copolymere; Basisgele; Wirkstoffgele; lyophylisierte Polymersalze; tropffähige Zubereitungen mit Retardwirkung; Stabilitätsoptimierung

(57) Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung ophthalmologischer Zubereitungen mit Retardwirkung auf der Basis eines Copolymeren aus Acryl- und Methacrylsäure (Basisgele) und Wirkstoffen. Die Verarbeitung von wirkstoffhaltigen Basisgele oder besonders hergestellter Wirkstoffgele ermöglicht die Anfertigung tropfbarer Rezepturen, vorrangig im schwach sauren, euhydrischen pH-Bereich, für zahlreiche ophthalmologisch wirksame Pharmaka, einschließlich solchen unter Zusatz von Isotonierungs- und Konservierungsmitteln.

ISSN 0433-6461

5 Seiten

**Patentansprüche:**

1. Verfahren zur Herstellung ophthalmischer Pharmaka mit Retardwirkung, dadurch gekennzeichnet, daß an sich bekannte, in Aqua sterilisata gelöste, pharmazeutische Wirkstoffe mit einem Basisgel, das aus einem an sich bekanntem Copolymerisat aus monomerer Acryl- und Methacrylsäure mit einer molaren Masse von 500 000 bis 1 000 000 und einem Carboxylgruppengehalt von 30 bis 40% nach Behandlung mit einem an sich bekannten Neutralisationsmittel in steriler wäßriger Suspension bis zu einem pH-Wert von 5,9–6,5 versetzt wird und bis zur vollständigen Quellung bei Raumtemperatur verbleibt, mit Aqua sterilisata bis zu einer Viskosität von 0,010–10 Pa s verdünnt wird.
2. Verfahren zur Herstellung ophthalmischer Pharmaka mit Retardwirkung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zu 50,0g Basisgel langsam unter Röhren 30,0g Salzsäure (0,1 mol/l) zugesetzt werden, das Produkt gemäß den amtlichen Arzneibuchvorschriften sterilisiert wird, anschließend mit 2,0g Pilocarpin-Hydrochlorid, das unter aseptischen Bedingungen in 17,0g Aqua sterilisata gelöst wurde, gemäß den amtlichen Arzneibuchvorschriften bakterienfrei filtriert und unter ständigem Röhren langsam in die abgekühlte salzsäure eingestellte Basispräparation eingearbeitet wird.
3. Verfahren zur Herstellung eines ophthalmischen Pharmakons mit Retardwirkung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß 7,0g Copolymerisat unter aseptischen Bedingungen in einer wäßrigen Suspension vermischt werden, der 15,0g Natronlauge (3 mol/l) und 1,7g Pilocarpinbase unter Röhren zugegeben werden, bis ein pH-Wert von 6,5–6,6 erreicht wird, nach Beendigung der Zugabe wird ca. 5 min weiter gut durchmischt und das Produkt bis zur vollständigen Quellung bei Raumtemperatur 48 h abgedeckt stehen gelassen. Das Wirkstoffgel kann, gegebenenfalls unter weiterer Verdünnung, sofort eingesetzt werden.
4. Verfahren zur Herstellung eines ophthalmischen Pharmakons mit Retardwirkung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß 1,4g Copolymerisat mit 2,0 bis 4,0g Pilocarpinbase in Aqua suspendiert werden, 24 h bei Raumtemperatur verbleiben und die entstandenen klaren Gele anschließend lyophilisiert werden. Im Bedarfsfall wird die der erforderlichen Arzneistoffmenge äquivalente Menge des Lyophilsates, gegebenenfalls unter Zusatz eines Isotonisierungsmittels, in Aqua sterilisata gelöst.

**Anwendungsgebiet der Erfindung**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Herstellungsverfahren neuer ophthalmischer Zubereitung.

**Charakteristik des bekannten Standes der Technik**

Augenmedikamente mit verlängerter Wirkung stellen für zahlreiche Pharmaka und Indikationen eine wichtige Forderung dar. Besonderer Stellenwert kommt Ihnen in der Glaukomtherapie zu. Vielfältige Bemühungen zur Entwicklung derartiger patientenfreundlicher und möglichst nebenwirkungsfreier Arzneiformen für die Dauermedikation führten über Öle und Salben zu Gelen, Inserten sowie therapeutischen Systemen oder zum Einsatz alternativer Wirkstoffe, wie  $\beta$ -Rezeptorenblocker, anstelle beispielweise des klassischen Pilocarpins. Diese Arzneiformen bzw. Arzneistoffe sind jedoch nicht universell unwendbar und nicht ohne Kritik geblieben (Sichtbeinträchtigung, mechanische Irritationen, schwierige Handhabung, Nebenwirkungen usw.). Die Therapieforderungen der Ophthalmologen schließen deshalb die Verfügbarkeit von Augentropfen mit verminderter Applikationsfrequenz, vorrangig auf Basis des etablierten Pilocarpina, ein. Das Anliegen der Wirkungsverlängerung wurde vielfach durch Einsatz viskositäts erhöhender Makromoleküle, u. a. verschiedene Celluloseederivate, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon usw., zumeist mit unbefriedigendem Erfolg, zu lösen versucht. Ebenso wurden Polyacrylate, insbesondere Carbopol® (Fa. B.F. Goodrich, USA; Molmasse ca. 4 Mill.), erprobt und als ausgezeichnet verträgliches ophthalmologisches Vehikel beschrieben (Bottari, F., und Mitarb.; Farmaco, Ediz. pract. 33, 434 [1978]). Bisherige Anwendungen beschränken sich jedoch auf Augengele oder auf Testungen von Augeninserten bzw. -folien. Die Herstellung klarer, wäßriger Polyacrylsäurelösungen geeigneter Konzentration und pH-Werte hat sich als probatmäßig erwiesen. Die meisten ophthalmologisch angewendeten Pharmaka erfordern hinsichtlich Wirksamkeit, physiologischer Verträglichkeit und chemischer Stabilität euhydrische pH-Werte im schwach sauren Bereich. In dem es zur Ausfällung unlöslicher Polyacrylsäure kommt. Außerdem reagieren bekannte viskose Polyacrylsäure-Zubereitungen extrem empfindlich gegenüber Elektrolytzusätzen und pH-Verschiebungen. So setzen Kationen die Konsistenz stark herab und können zur Koagulation führen (Fledler, H.P.; – Lexikon der Hilfsstoffe. – Editio Cantor Aulendorf, 1989, S. 250, 959). In der DE-OS 2636559 werden aus Mischpolymeren, die u. a. Acrylsäure oder Methacrylsäure als hydrophile Komponenten neben diversen hydrophoben Komponenten enthalten können, Salze mit basischen Arzneistoffen beschrieben. Okulare Anwendungen, z. B. der entsprechenden Pilocarpinsalze, werden als Festkörper (Augenimplanlagen), gegebenenfalls als Emulsion, angeführt. Bekannte Nachteile der Anwendung dieser Folien sind Schwierigkeiten beim Einlegen, Verrutschen im Auge, unkontrollierte Arzneistoffabgabe u. a. Bei Anwendung der Emulsionen sind Sichtbehinderungen und Stabilitätsprobleme zu beobachten.

### Ziel der Erfindung

Mit dem neuen Herstellungsverfahren sollen solche neuen ophthalmologischen Zubereitungen mit bekannten Wirkstoffen erhalten werden, die hinsichtlich der Handhabung und der definierten Langzeit-Wirkstoffabgabe die genannten Schwierigkeiten vermeiden sowie beim Patienten keine Sichtbehinderung auftreten lassen.

### Darlegung des Wesens der Erfindung

Es wird vorgeschlagen, möglichst tropfbare ophthalmische Zubereitungen mit Retardwirkung für vorrangig kationische, bekannte Wirkstoffe zu entwickeln.

Erfindungsgemäß werden an sich bekannte, in Aqua sterilisata gelöste, pharmazeutische Wirkstoffe mit einem Basisgel aus einem an sich bekanntem Copolymerisat aus monomerer Acryl- und Methacrylsäure mit einer molaren Masse von 500000 bis 1000000 und einem Carboxylgruppengehalt von 30 bis 40% nach Behandlung mit einem an sich bekannten Neutralisationsmittel in steriler wäßriger Suspension bis zu einem pH-Wert von 6,9–6,6 versetzt. Nach vollständiger Quellung bei Raumtemperatur wird mit Aqua sterilisata bis zu einer Viskosität von 0,010–10 Pa s verdünnt.

Erfindungsgemäß kann eine große Anzahl verschiedener bekannter, im schwach sauren Bereich wirksamer, ophthalmologischer Arzneistoffe in Abhängigkeit vom erfindungsgemäß eingestellten pH-Bereich verwendet werden, beispielsweise Alkaloide, Lokalanästhetika, Antibiotika u.a.

Das Copolymerisat (PAS-F) entspricht den Reinheitsanforderungen für Carbomer der USP XXI bzw. für Polyacrylsäure DAB 9 Verträglichkeitstests im Tier- und Humanversuch (DRATZ-E-Test; Dralze, J.; Woodard, G.; Calvery, H.; J. Pharmacol. exp. Therapeut. 81, 377 [1944]) welson PAS-F-Präparationen sowohl konjunktival als auch korneal als reizlos verträglich aus.

Als Neutralisationsmittel sind beispielsweise wäßrige Natronlauge, Triethanolamin oder Pilocarpinbase/Natronlauge geeignet. Vorzugswise besteht eine erfindungsgemäß Verfahrensdurchführung darin, daß zu 50,0 g Basisgel langsam unter Röhren 30,0 g Salzsäure (0,1 mol/l) zugesetzt werden. Die so erhaltene Mischung wird gemäß den amtlichen Arzneibuchvorschriften sterilisiert. Anschließend werden 2,0 g Pilocarpin-Hydrochlorid, gegebenenfalls unter Zusatz eines an sich bekannten Konservierungsmittels unter aseptischen Bedingungen, in 17,0 g Aqua sterilisata gelöst. Die so erhaltene Lösung wird gemäß den amtlichen Arzneibuchvorschriften bakterienfrei filtriert und unter ständigem Röhren langsam in die abgekühlte salzsäure eingestellte Basispräparation eingearbeitet. Als Konservierungsmittel sind beispielsweise, bezogen auf die oben angegebenen Mengenverhältnisse, 0,01 g Benzalkoniumchlorid zusammen mit 0,10 g Natrumedetat oder 0,002 g Thiomersal geeignet.

Ein vorzugsweises Verfahren zur Herstellung eines ophthalmischen Pharmakons auf Pilocarpinbasis besteht darin, daß unter aseptischen Bedingungen 7,0 g Copolymerisat mit 76,3 g Aqua sterilisata zu einer Suspension vermischt werden, der 15,0 g Natronlauge (3 mol/l) und 1,7 g Pilocarpinbase unter Röhren zugegeben werden, wodurch ein pH-Wert von 6,5–6,6 erreicht und nach Beendigung der Zugabe ca. 6 min weiter gut durchmischt wird. Das Wirkstoffgel bleibt 48 h bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Quellung abgedeckt stehen und kann, gegebenenfalls unter weiterer Verdünnung, sofort eingesetzt werden.

Ein weiteres vorzugsweises erfindungsgemäßes Verfahren zur Herstellung eines Pilocarpinpharmakons ist dadurch charakterisiert, daß 1,4 g Copolymer mit 2,0 bis 4,0 g Pilocarpinbase in einem Glasmörser in Aqua suspendiert werden und 24 h bei Raumtemperatur verbleiben. Die entstandenen klaren Gele werden anschließend lyophilisiert. Im Bedarfsfall wird die der erforderlichen Arzneistoffmenge äquivalente Menge, gegebenenfalls unter Zusatz eines Isotonisierungsmittels, in Aqua sterilisata gelöst. Als Isotonisierungsmittel sind beispielsweise Natriumchlorid oder Mannitol geeignet.

Die erfindungsgemäß Vorteile lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- PAS-F-Zubereitungen sind farblos und klar und erwiesen sich bei der Sterilisation und Lagerung als physikalisch und chemisch stabil. Zur Isotonisierung eignen sich bevorzugt Nichtelektrolyte (Mannitol, Sorbitol) wohingegen Elektrolyte (Natriumchlorid) auf Grund einer Verdrängung von Wirkstoffkationen aus der Polymerbindung die Wirkstofffreigabe erhöhen.
- Durch Salzbildung von Wirkstoffbasen (z.B. Pilocarpin) mit PAS-F im wäßrigen Milieu und anschließende Lyophilisation lassen sich Polymersalze herstellen, die in Abhängigkeit von der eingesetzten Polymermenge zu beachtlich verzögerte Wirkstofffreigabe in Gegenüberstellung zur hilfsstofffreien Arzneistofflösung führen.
- Die Miosistestung am Kaninchen von PAS-F enthaltenden Präparationen (1–7%ig bzw. Polymersalze) ergab im Vergleich zur polymerfreien Wirkstofflösung (Pilocarpin) relative Blooverfügbarkeiten von 122–170%. Dabei sind Zubereitungen von Gelkonsistenz (Viskositäten 1,3–8,8 Pa · s; D = 18,2 s<sup>-1</sup>, Rheotest; 37 °C) den tropfbaren Präparationen (Viskositäten 250 mPa · s; Kugelfallviskosimeter; 37 °C) hinsichtlich ihrer Wirkverlängerung nicht überlegen, weisen jedoch im Miosis-Zeit-Kurvenverlauf therapeutisch günstige Plasteuphasen auf.
- Im orientierenden Humanversuch belegten sowohl Miosistestungen als auch die Erfassung des intrakulären Drucks (IOP) eine signifikante Wirkungsverlängerung und – im Gegensatz zu den Ergebnissen der Tierversuche – auch Wirkverstärkung der Wirkstoff enthaltenden PAS-F- und der Polymersalz-Zubereitungen im Vergleich zur Standardpräparation (wässrige Pilocarpinlösung gleicher Konzentration). Während der IOP bei Applikation polymerfreier Pilocarpinlösungen nach ca. 8 h wieder erreicht wird, stellen sich polymerhaltige Testpräparationen des PAS-F (7%) sowie des Polymersalzes (1:1,6) gleichermassen nach 8,25 h noch als wirksam dar.
- Im Vergleich zu der über die IOP-Zeit-Kurven errechneten relativen Blooverfügbarkeit (bis 6,6 h) des Wirkstoffs aus polyacrylathaltigen Präparationen von ca. 200% beträgt die über Miosis-Zeit-Kurven errechnete Blooverfügbarkeit ca. 130%. Dies ist als therapeutisch vorteilhaft einzuschätzen, da die Miosis als unerwünschte Nebenwirkung des Pilocarpins auftritt.
- Bezüglich der bei der Glaukomtherapie angestrebten Senkung des IOP unter 2,8 kPa (21 mm Hg) erwies sich die wäßrige, polymerfreie Wirkstofflösung sowohl in ihrer Wirkdauer als auch in ihrer Wirkstärke als ungünstig; sie ergab lediglich eine einstündige maximale Drucksenkung auf 2,8 kPa (21 mm Hg). Demgegenüber wird mit den getesteten Polyacrylatzubereitungen eine ca. 4½-stündige therapeutische Drucksenkung mit einem Wirkmaximum von 2,4 kPa (18 mm Hg) erreicht.
- Obwohl die Blooverfügbarkeit des Wirkstoffs aus PAS-F-Zubereitungen im Vergleich zur polymerfreien Standardpräparation erhöht ist, sind die durch Pilocarpin erzeugten Nebenwirkungen nicht stärker ausgeprägt.

- Bezuglich der subjektiven Verträglichkeit wird die Polymersalz-Zubereitung bevorzugt. Höherkonzentrierte PAS-F-Präparationen erzeugten leichte Klebe- und Fremdkörpergefühle.
- Nach den Humanversuchen erwies sich PAS-F zur Formulierung ophthalmologischer Wirkstoffpräparationen mit protrahierter Wirkung als geeignet. Tropfbare Pilocarpin-PolymerSalz-Zubereitungen mit Viskositäten < 55 mPa · s stellen auf Grund ihrer hohen, durch Wirkverstärkung und -verlängerung hervorgerufenen und mit Hydrogel-Zubereitungen vergleichbaren Bioverfügbarkeit die günstigsten Varianten dar. Als Lyophilsat bietet das PolymerSalz darüber hinaus Vorteile hinsichtlich der Wirkstoffstabilität bei der Lagerung.
- Die Tropfbarkeit der PAS-F-Präparationen und die Wirkstoffstabilität ließen sich entsprechend den Beispielen 7 und 8 durch pH-Regulierung mit Salzsäure weiter optimieren (gleichzeitig Isotonisierung). Es wurden in vitro-Freigabewerte < 50% im Vergleich zur polymerfreien Standardlösung erzielt. Orientierende Humanversuche zeigten eindeutige Wirkungsverlängerung (IOP-Messung).

#### Ausführungsbeispiele

##### I. Basiszubereitungen

Es wurde als Polyacrylsäure ein Produkt der Fa. Fluka, Schweiz, (PAS-F) verwendet.

###### Beispiel 1 PAS-F 7%/Na (100%ig neutralisiert)

Polyacrylsäure PAS-P	7,0 g pH: 6,4–6,6
NaOH (3 mol/l)	18,0 g Viskosität: 6,90–6,91 Pa · s ( $D = 16,2 \text{ s}^{-1}$ ; Rheotest; 37°C)
Aqua	zu 100,0 g

###### Beispiel 2 PAS-F 7%/TEA (100%ig neutralisiert)

Polyacrylsäure PAS-F	7,0 g pH: 6,4–6,6
Triethanolamin	7,0 g Viskosität: 8,77–8,78 Pa · s ( $D = 16,2 \text{ s}^{-1}$ ; Rheotest; 37°C)
Aqua	zu 100,0 g

###### Beispiel 3

Polyacrylsäure PAS-F	7,0 g pH: 5,95–6,16
NaOH (3 mol/l)	10,0 g Viskosität: 1,60–1,65 Pa · s ( $D = 16,2 \text{ s}^{-1}$ ; Rheotest; 37°C)
Aqua	zu 100,0 g

Herstellung der Zubereitungen: PAS-F wird in der Gesamtmenge Aqua suspendiert, das Neutralisationsmittel (NaOH oder Triethanolamin bzw. Pilocarpinbase/NaOH [s. Beispiel 4]) unter Röhrenzugeben und ca. 5 min. gut durchmischt. Die Basisgele bleiben zur vollständigen Quellung 48h bei Raumtemperatur abgedeckt stehen und werden anschließend nach Verfahren a des AB-DDR sterilisiert.

Aus diesen Beispielen werden entsprechende Verdünnungen mit Aqua hergestellt. Wirkstoffe, Isotonisierungs- und Konservierungsmittel sind in Aqua sterilisiert zu lösen, steril zu filtrieren und aseptisch in die Basisgele zu inkorporieren (s. Beispiele 7–10).

##### II. Wirkstoffhaltig Zubereitungen

###### Beispiel 4 PAS-F 7%/PS (100%ig neutralisiert)

Polyacrylsäure PAS-P	7,0 g pH: 6,5–6,6
Pilocarpinbase	1,7 g Viskosität: 8,78–8,77 Pa · s ( $D = 16,2 \text{ s}^{-1}$ ; Rheotest; 37°C)
NaOH (3 mol/l)	15,0 g
Aqua sterilisata	zu 100,0 g

Herstellung s. o.

###### Beispiel 5

Pilocarpin-Hydrochlorid	2,0 g pH: 6,4–6,6
NaCl	0,3 g Viskosität: 35–38 mPa · s · Osmolarität: 289–292 mOsm/kg
PAS-F 1 % (verdünnt, aus Bsp. 1)	zu 100,0 g

###### Beispiel 6

Pilocarpin-Hydrochlorid	2,0 g pH: 6,6–6,7
PAS-F 3,5 % (verdünnt aus Bsp. 1)	Viskosität: 1,33 Pa · s ( $D = 16,2 \text{ s}^{-1}$ ; Rheotest; 37°C) zu 100,0 g

###### Beispiel 7

Basiszubereitung Bsp. 3	50,000 g pH: 5,4–5,6
Pilocarpin-Hydrochlorid	2,000 g Viskosität: 18–22 mPa · s · Osmolarität: 265–272 mOsm/kg
Thiomersal	0,002 g
Salzsäure (0,1 mol/l);	30,000 g
Aqua	zu 100,000 g

**Beispiel 8**

Basiszubereitung Bsp. 3	50,00 g pH: 6,4–6,6
Pilocarpin-Hydrochlorid	2,00 g Viskosität: 16–21 mPa · s Osmolarität: 295–310 mOsm/kg
Benzalkoniumchlorid	0,01 g
Natriumedetat	0,10 g
Salzsäure (0,1 mol/l)	30,00 g
Aqua	zu 100,00 kg

**Herstellung Beispiele 7 und 8:** Der Basiszubereitung wird langsam unter Röhren die Salzsäure zugesetzt (vollständige Homogenisierung) und anschließend nach dem Verfahren a, des AB-DDR sterilisiert. Unter aseptischen Bedingungen werden Pilocarpin-Hydrochlorid und die entsprechenden Konservierungsmittel in der restlichen Menge Aqua gelöst, nach Verfahren d des AB-DDR bakterienfrei filtriert und unter ständigem Röhren langsam in die abgekühlte salzsäureeingestellte Basispräparation eingearbeitet.

**Beispiel 9**

Basiszubereitung Bsp. 3	50,000 g pH: 6,9–8,0
Thiomersal	0,002 g Viskosität: 86–73 mPa · s Osmolarität: 295–305 mOsm/kg
Mannitol	2,200 g
Carbachol	1,000 g
Aqua	zu 100,000 g

**Beispiel 10**

Basiszubereitung Bsp. 3	50,000 g pH: 6,9–7,0
Chloramphenicol	0,500 g Viskosität: 490–520 mPa · s Osmolarität: 295–320 mOsm/kg
Thiomersal	0,002 g
Borsäure	1,200 g
Natriumtetraborat	0,300 g
Aqua	zu 100,000 g

**Herstellung der Beispiele 9 und 10:** Der jeweilige Arzneistoff und die weiteren Hilfsstoffe werden in Aqua sterilisata, u.U. unter Erwärmen, gelöst. Die Lösung wird bakterienfrei filtriert und unter aseptischen Bedingungen bei ständigem Röhren in die sterilisierte Basiszubereitung eingearbeitet.

**III. Polymersalze (PPS)****Beispiel 11 PPS 1:1,6**

Polyacrylsäure PAS-F	1,40 g
Pilocarpinbase	2,24 g
Aqua	zu 10,00 g

**Beispiel 12 PPS 1:2,5**

Polyacrylsäure PAS-F	1,40 g
Pilocarpinbase	3,50 g
Aqua	zu 10,00 g

**Herstellung der Beispiele 11 und 12:** PAS-F und Pilocarpinbase werden im entsprechenden Verhältnis in Aqua suspendiert und 24 h bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die entstandenen klaren Gele werden anschließend lyophilisiert. Die Aufbewahrung der im Mörser zerkleinerten Produkte erfolgt im Exsikkator über Silikagel.

Zur Herstellung der Polymersalz-Lösungen werden der erforderlichen Arzneistoffmenge äquivalente Mengen PPS in Aqua sterilisata gelöst; im Falle der Isotonierung gleichzeitig mit Isotonierungsmittel (Beispiele 13 und 14).

**Beispiel 13**

PPS 1:1,6 (Bsp. 11)	2,78 g pH: 6,4–6,5
NaCl	0,80 g Viskosität: 30–33 mPa · s Osmolarität: 317–322 mOsm/kg
Aqua sterilisata	zu 100,00 g

**Beispiel 14**

PPS 1:1,6 (Bsp. 11)	2,78 g pH: 6,9–7,0
Mannitol	5,00 g Viskosität: 235–235 mPa · s Osmolarität: 292–296 mOsm/kg
Aqua sterilisata	zu 100,00 g

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.